Klinisch-experimentelle Untersuchungen über ein neues, niedrig dosiertes Einphasenpräparat in der hormonalen Ovulationshemmung

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Hans-Georg Ruben

Saarbrücken

1971

AUS DER FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

Direktor: Professor Dr. med. H. LIMBURG

Klinisch - experimentelle Untersuchungen über ein neues, niedrig dosiertes Einphasenpräparat in der hormonalen Ovulationshemmung

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Hans-Georg Ruben

geb. am 23. 5. 1946 in Saarbrücken

Dekan: Professor Dr. med. H. KULENKAMPFF

Referent: Professor Dr. med. G. HEINEN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 29.7.1971 abgelegt.

MEINEN PFLEGEELTERN

I N H A L T

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
	A. Perspektiven der ovulationshemmenden Therapie	1
	B. Grundlagen der ovulationshemmenden Therapie	2
II.	THEMASTELLUNG	11
III.	KLINISCH-EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN	13
	A. Chemie der Einphasenkombination Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat	13
	B. Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen des Quingestanolazetats	14
	1. Pharmakologie des Quingestanolazetats	14
	2. Toxikologie des Quingestanolazetats	15
	C. Versuchsanordnung und Untersuchungsgut	17
	D. Ergebnisse der klinisch-experimentellen Untersuchungen	19
	1. Klinische Wirksamkeit	21
	2. Verhalten des Basaltemperaturkurvenverlaufs	22
	3. Zyklusverlauf unter der Therapie	26
	4. Allgemeine Nebenwirkungen unter der Therapie	32
	5. Einfluß von Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat auf das vaginale Zellbild	34

Seite

IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE 42

V. ZUSAMMENFASSUNG 46

LITERATUR 49

LEBENSLAUF

I. EINLEITUNG

A Perspektiven der ovulationshemmenden Therapie

Heute leben auf der Erde etwa 3,3 Milliarden Menschen. Bis zum Jahre 2000 wird sich diese Zahl bei dem jetzt erfolgenden exponentionellen Wachstum auf 6,5 Milliarden verdoppelt haben. Durch die steigenden Wachstumsraten ergeben sich besonders in den Entwicklungsländern Übervölkerungsprobleme. Die medizinisch-hygienischen Maßnahmen zur Verbesserung der Umwelt führten in Europa zwar auch zu einer mehr oder weniger grösseren Wachstumsrate, die aber durch die Umwandlung der Agrar- in eine Industriegesellschaft aufgefangen wurde. Mit besseren Lebensbedingungen und größerer sozialer Sicherheit entfiel die Notwendigkeit einer hohen Kinderzahl. Diese Vorgänge, deren Bewältigung in Europa ein Jahrhundert in Anspruch nahm, spielen sich in den Entwicklungsländern in einem verzerrten Rahmen ab. Industrialisierung, sozialer Umbruch und Verbesserung der Lebensbedingungen scheinen der Lösung medizinisch-hygienischer Probleme unverhältnismäßig weit nachzustehen. Infolgedessen steht einer ständig wachsenden Bevölkerung meist eine Umwelt gegenüber, die nicht fähig ist, diese Bevölkerung ausreichend zu versorgen. Das Wachstum des Bruttosozialproduktes wird meist von der Bevölkerungszunahme übertroffen. Die Lösung dieses Pro-

blems erfordert nicht nur eine gesteigerte Nahrungsmittelproduktion, sondern auch eine Reduzierung der Geburtenzahl. Während in unserer Gesellschaft, welche die Probleme der Übervölkerung nicht in dem Maße kennt, die Einführung von Ovulationshemmern jeder Familie die Möglichkeit gibt, frei von unberechenbaren Zufällen nach eigener Verantwortung die Elternschaft zu planen, stellt sich die Frage, ob die Ovulationshemmer für unterentwickelte Völker mit ihrer hohen Geburtenrate die geeigneten Mittel zur Familienplanung sind, da die Methode der Geburtenbeschränkung mittels Ovulationshemmern zu kompliziert erscheint und auch Tradition und Religion sich oft der Anwendung dieser Methode entgegenstellen.

B Grundlagen der ovulationshemmenden Therapie

Die ersten Versuche zur hormonalen Ovulationshemmung wurden 1921 von HABERLANDT (1) durchgeführt, der die Ovarien schwangerer Versuchstiere auf geschlechtsreife Weibchen transplantierte und durch den hohen Gehalt der Ovarien an Progesteron eine Hemmung der Ovulation nachweisen konnte. In den folgenden Jahrzehnten spielte die Ovulationshemmung sowohl auf wissenschaftlichem wie auch auf praktischem Gebiet keine Rolle mehr. Erst nach weiteren Kenntnissen der Struktur der Sexualsteroide gewann der Einfluß dieser Hormone zunehmende Bedeutung. Es ist bekannt, daß alle Sexual-

steroide, wenn sie in ausreichend hoher Dosis und zu Beginn des weiblichen Zyklus gegeben werden, zu einer Hemmung der Ovulation führen können. Die Androgene sind naturgemäß wegen ihrer virilisierenden Wirkung hierfür ungeeignet; Östrogene, alleine verabreicht, führen zu einer hohen Rate von Blutungsstörungen und allgemeinen Unverträglichkeitserscheinungen. Demgegenüber erwiesen sich die Gestagene offenbar als geeignetere Steroide, die aus diesem Grunde Eingang in die hormonale Ovulationshemmung gefunden haben. Die letztere Tatsache wurde noch dadurch unterstützt, daß seit den fünfziger Jahren eine Unzahl von gestagenwirksamen Steroiden synthetisiert wurde, welche für die hormonale Ovulationshemmung mehr oder weniger geeignet erschienen. Außerdem wurde der ausgedehnte therapeutische Einsatz der Gestagene dadurch erst praktikabel, daß dieselben oral wirksam sind.

Die Arbeitsgruppe um PINCUS (4, 5, 6, 7, 8) gab in den fünfziger Jahren erste Ergebnisse über die kontrazeptive Sicherheit durch die Verabreichung von ovulationshemmenden Gestagenen bekannt. In diesem Zusammenhang ist es außerdem bedeutungsvoll, daß PINCUS, der die zyklische Verabreichung von Gestagenen vom 5. bis zum 24. Zyklustag propagierte, sehr bald erkannte, daß die alleinige Verabreichung von Gestagenen zu Blutungsstörungen und zur Veränderung des Endometriums im Sinne

einer mehr oder weniger starken Atrophie führte und deshalb die tägliche Gestagengabe mit einer bestimmten Östrogendosis kombinierte. Damit war die ovulationshemmende Östrogen-Gestagen-Kombination eingeführt, die als konventionelle Ovulationshemmung sehr bald eine große Verbreitung erfuhr.

Unter der großen Zahl der Gestagenverbindungen spielen in der hormonalen Ovulationshemmung im wesentlichen zwei Gruppen von Verbindungen eine Rolle, die sich insbesondere durch ihr antigonadotrope Wirkung auszeichnen. Hierbei handelt es sich einmal um die Derivate des 19 - Nortestosterons (Abb. 1), und zum andern um die Progesteronderivate (Abb. 2)

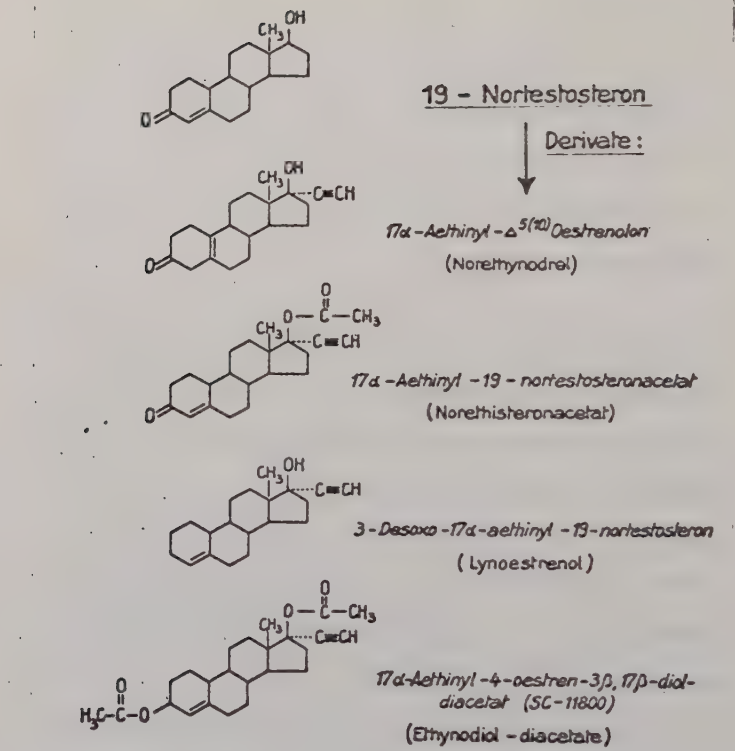

Abb. 1: 19 - Nortestosteron und oral wirksame Derivate

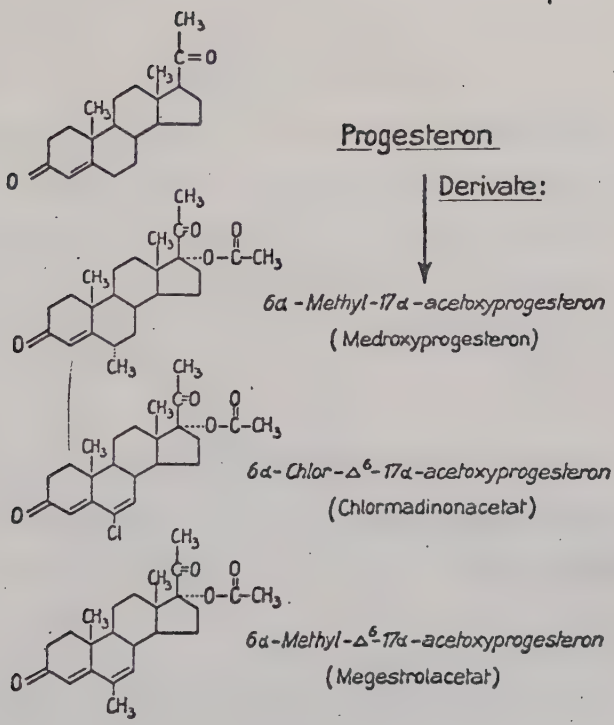

Abb. 2: Progesteron und oral wirksame Derivate

Daneben haben auch diese Gestagene sehr unterschiedliche endokrinologische Aktivitäten, wobei unter anderem neben der gestagenen Wirkung östrogene, antiöstrogene, anabole bzw. androgene Aktivitäten vorliegen können. In diesem Zusammenhang soll auch darauf hingewiesen werden, daß nicht allein die Dosis in Milligramm die entscheidende Rolle spielt, sondern die gestagene Potenz der jeweiligen Substanz von entscheidender Bedeutung ist (2).

In Abb. 3 sind die gebräuchlichsten oral wirksamen Östrogene, das 17 - alpha - Äthinylöstradiol und das Mestranol aufgezeichnet.

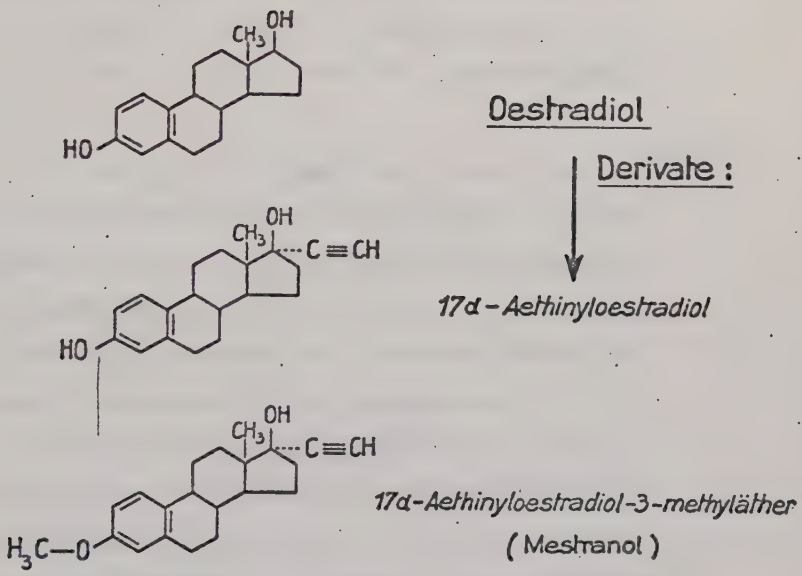

Abb. 3 Östradiol und oral wirksame Derivate

Auch bei den Östrogenen spielt im Rahmen der Ovulationshemmung nicht nur die Dosis, sondern insbesondere die Wirksamkeit dieser Östrogenderivate eine entscheidende Rolle.

In der konventionellen Ovulationshemmung kennen wir heute zwei Verfahren, die als Einphasenmethode und als Zweiphasenmethode bekannt sind. Die Einphasentherapie ist dabei die älteste Form, die auch heute noch eine breite Anwendung findet.

Auf die verschiedenen Modifikationen der Einphasenmethode, die in der neueren Zeit in die Therapie Eingang gefunden haben, soll hier nicht eingegangen werden.

Die Zweiphasentherapie zeichnet sich dadurch aus, daß in der ersten Phase des Zyklus Östrogene alleine und in der zweiten Phase dann eine Östrogen-Gestagenkombination verabfolgt wird. Unter Berücksichtigung neuerer Erkenntnisse (2) ist diese Therapie insbesondere für therapeutische Indikationen in der Gynäkologie geeignet. Naturgemäß ist hierbei auch eine kontrazeptive Sicherheit vorhanden, die dann aber an eine exakte Einnahme des Präparates gebunden ist. Zudem sollten bei einer Verabreichung aus kontrazeptiven Gründen solche Zweiphasenpräparate gewählt werden, bei denen die Dauer der zweiten Phase, in der die Östrogen-Gestagenkombination verabreicht wird, derart erweitert ist, daß bei Durchbruchsovulationen eine kontrazeptive Sicherheit noch durch andere Wirkungsmechanismen gewährleistet ist. Auch im Rahmen der Zweiphasentherapie gibt es verschiedene Modifikationen der Verabreichung, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

Während die Wirkungen der Ovulationshemmer auf die Erfolgsorgane weitgehend bekannt geworden sind, ist die Frage nach den eigentlichen Wirkungs-

mechanismen dieser Stoffe noch keineswegs befriedigend gelöst.

Nachfolgende Wirkungsmechanismen werden heute diskutiert:

1) Die Wirkung auf die releasing factors;
2) die Wirkung auf die Gonadotropininkretion;
3) die Wirkung auf die Ovarien;
4) die Wirkung auf die Motilität der Eileiter und
5) die Wirkung auf den Zervixfaktor.

Zusammenfassend kann im Hinblick auf diese Wirkungsmechanismen gesagt werden, daß bei der konventionellen Einphasen- und Zweiphasenmethode die Hemmung der Gonadotropininkretion im Vordergrund steht. Außerdem sind die Wirkungen dieser Präparate auf die Uterusschleimhaut und auf die physikochemische Zusammensetzung des Zervixschleims bekannt. Demgegenüber werden zur Zeit die Wirkungsmechanismen auf die neurohormonale Inkretion des Hypothalamus, auf den Fermenthaushalt des Ovarialgewebes und auf die Motilität und Sekretion der Eileiter diskutiert.

Der anfangs recht optimistische Einsatz der Ovulationshemmer wurde sehr bald durch das Auftreten von Nebenwirkungen eingeschränkt. Mit zunehmender Erfahrung kennen wir heute bei den Ovulations-

hemmern absolute und relative Kontraindikationen, die bei der ärztlichen Verordnung berücksichtigt werden müssen. Zum anderen spielen die unter der Therapie auftretenden Nebenwirkungen eine nicht unbedeutende Rolle, da hiervon die weitere Verabreichung der ovulationshemmenden Substanzen abhängt. Solche Nebenwirkungen betreffen einmal die Veränderungen im Zyklusverlauf, nämlich das Auftreten von Schmierblutungen und Durchbruchsblutungen unter der Medikation wie auch das Ausbleiben der Entzugsblutung; zum andern handelt es sich um allgemeine Nebenerscheinungen, worunter wir mehr oder weniger subjektive Erscheinungen verstehen, die auch häufig in der Frühschwangerschaft auftreten, wie z.B. Brechreiz, Erbrechen, Nervosität, Mastodynie, Änderung von Gewicht und Libido. Unter diese allgemeinen Nebenerscheinungen fallen auch objektive Veränderungen, wie beispielsweise das Auftreten von Akne und von Allergien, die Verstärkung von Varizen oder auch das Auftreten eines Chloasma uterinum.

II. THEMASTELLUNG

Im Rahmen der Weiterentwicklung der hormonalen Ovulationshemmung steht seit einigen Jahren insbesondere die Frage nach der Reduzierung dieser Nebenerscheinungen im Vordergrund des Interesses. Zu diesem Problem kann zunächst einmal gesagt wer-

den, daß es natürlich nicht, um es mit einem Schlagwort auszudrücken, mit "wenig Pille" wenig Probleme gibt. Einmal dürfen die Östrogen-Gestagenkombinationen oder die Östrogene alleine die ovulationshemmenden Potenzen nicht unterschreiten, da ansonsten die kontrazeptive Sicherheit nicht gewährleistet ist. Zum anderen muß in diesem Zusammenhang die östrogene bzw. die gestagene Wirksamkeit der verwendeten Hormone und Gestagene Berücksichtigung finden, was sich, wie vorstehend bereits angeführt, aber nicht durch die Angabe der Dosis an verabfolgtem Östrogen bzw. Gestagen aussagen läßt. In der vorliegenden Arbeit sollte deshalb eine niedrig potente Östrogen-Gestagenkombination in der hormonalen Ovulationshemmung im Hinblick auf die klinische Wirksamkeit und insbesondere ihre kontrazeptive Sicherheit überprüft werden. Gleichfalls sollten der Einfluß auf die Basaltemperatur, ebenso die Beeinflussung des vaginalen Zellbildes besondere Berücksichtigung finden und schließlich sollte versucht werden, die unter der Therapie auftretenden Nebenwirkungen, also die Veränderungen im Zyklusverlauf und die allgemeinen Nebenerscheinungen exakt aufzuzeichnen.

III. KLINISCH - EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

A Chemie der Einphasenkombination ÄTHINYL-ÖSTRADIOL / QUINGESTANOLAZETAT

Das zur Verfügung stehende Einphasenpräparat enthält als Komponenten:
17 - alpha - Äthinylöstradiol in einer Dosierung von 0,05 mg (Abb. 4) und 0,5 mg Quingestanolazetat (Abb. 5).

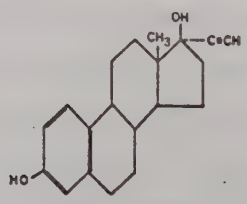

Abb. 4 Der Östrogenanteil des Einphasenpräparates (17 - alpha - Äthinylöstradiol)

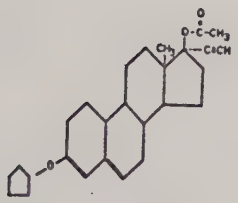

Abb. 5 Der Gestagenanteil des Einphasenpräparates (Quingestanolazetat)

B Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen des Quingestanolazetats

1. Pharmakologie des Quingestanolazetats

Bei der Prüfung der gestagenen Aktivität in dem nach Mc. PHAIL modifizierten CLAUBERG-Test zeigte sich Quingestanolazetat wirksamer als Norethisteronazetat.

In dem RUBIN-Test zum Nachweis der östrogenen Aktivität erwies sich Quingestanolazetat als doppelt so wirksam wie Norethisteronazetat, hatte aber nur 1/1000 der Aktivität von Äthinylöstradiol.

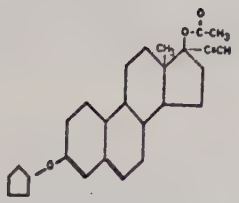

Abb. 5 Der Gestagenanteil des Einphasenpräparates (Quingestanolazetat)

B Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen des Quingestanolazetats

1. Pharmakologie des Quingestanolazetats

Bei der Prüfung der gestagenen Aktivität in dem nach Mc. PHAIL modifizierten CLAUBERG-Test zeigte sich Quingestanolazetat wirksamer als Norethisteronazetat.

In dem RUBIN-Test zum Nachweis der östrogenen Aktivität erwies sich Quingestanolazetat als doppelt so wirksam wie Norethisteronazetat, hatte aber nur 1/1000 der Aktivität von Äthinylöstradiol.

Hinsichtlich seiner kontrazeptiven Eigenschaft bei weiblichen Albinoratten zeigte sich Quingestanolazetat wirksamer als Norethisteronazetat.

Bei der Prüfung der androgenen Aktivität des Quingestanolazetats an geschlechtsreifen männlichen Ratten erwies sich Quingestanolazetat als 8-fach wirksamer wie Norethisteronazetat, aber nur 1/4 so wirksam wie Methyltestosteron.

Quingestanolazetat führte bei männlich - weiblichen Rattenpaaren im Parabioseversuch zu einer wirksamen Hemmung der Gonadotropininkretion.

2. Toxikologie des Quingestanolazetats

Eine Gabe von Quingestanolazetat in Höhe von 8000 mg pro kg KG wurde von Mäusen, Ratten und Hamstern überlebt. Symptomlos wurde auch eine einmalige Dosis von 2000 mg pro kg KG von einem Hund vertragen.

Die Gabe von 5 mg bzw. 25 mg Quingestanolazetat pro Tag verhinderte bei geschlechtsreifen Albinoratten eine Zunahme des Körpergewichts und verminderte das Thymusgewicht. Die Wirkung auf den Thymus wird der östrogenen Aktivität des Quingestanolazetats zugeschrieben.

Weitere Untersuchungen ergaben Gewichtszunahmen für Nebennieren, Hypophyse und Schilddrüse.

Weibliche geschlechtsreife Ratten wurden der Substanz täglich über die Zeit von 13 Monaten bei einer Tagesdosis von 0,004 mg bis 2,04 mg ausgesetzt. Danach fanden sich bei der Sektion keine pathologischen Veränderungen von Gehirn, Lunge, Herz, Milz, Leber, Nebenniere, Schilddrüse, Niere, Hypophyse, Ovar, Uterus, Vagina, Skelettmuskulatur oder Darm. Ebenso wurde das Kombinationspräparat Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat weiblichen Ratten in der hundertfachen menschlichen Dosierung gegeben. Nach 3 bzw. 6 Monaten fanden sich in histopathologischer, klinisch-chemischer und hämatologischer Hinsicht keinerlei maßgeblichen Veränderungen.

Weibliche Rhesusaffen erhielten die Kombination Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat in der hundertfachen menschlichen Dosierung kontinuierlich über 6 Monate. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu Kontrolltieren im Hinblick auf Futteraufnahme, Gewichtszunahme, Histologie und klinische Werte.

Nach Applikation der Kombination in der Zusammensetzung von 0,3 mg Quingestanolazetat pro kg KG und 15 mg Äthinylöstradiol pro kg KG bei trächtigen Ratten vom 6. bis 16. Tag der Schwangerschaft traten weder nachteilige Wirkungen bei den Muttertieren noch bei den Würfen auf. Dabei wurden keine signifikanten Unterschiede zu Kontrolltieren hinsichtlich Wurfgröße, Geburtsgewicht, Prozentsatz der Lebendgeborenen und Mißbildungen gefunden.

C Versuchsanordnung und Untersuchungsgut

Das Einphasenpräparat Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat stand uns in Form von Gelatinekapseln zur Verfügung. Hierbei waren die Wirkstoffe als ölige Suspension in der Gelatinekapsel enthalten, wodurch eine bessere Resorption gewährleistet war. Jede Kapsel enthielt 0,05 mg Äthinylöstradiol und 0,5 mg Quingestanolazetat.

Das Präparat wurde in einem modifizierten Einphasenschema verabfolgt, wobei im ersten Einnahmezyklus vom 5. bis zum 25. Zyklustag täglich abends eine Kapsel gegeben wurde. Danach folgte zur Straffung des Zyklus und zur Vermeidung von Einnahmefehlern ein freier Behandlungszwischenraum von 7 Tagen ohne Rücksicht auf die Dauer

der eintretenden Entzugsblutung. In den weiteren Behandlungszyklen wurde dann jeweils ein Behandlungsintervall von 7 Tagen gewahrt.

Das Untersuchungsgut umfaßte ein Kollektiv von 173 Frauen mit 1.237 Behandlungszyklen. Dabei verabreichten wir das Kombinationspräparat vorwiegend aus kontrazeptiven Gründen, während eine Applikation aus therapeutischer Indikation nur in einem geringen Prozentsatz erfolgte. Unter diese vorgenannte therapeutische Indikation gehören auch alle jene Fälle, bei denen neben der Kontrazeption ein therapeutischer Effekt erwünscht war.

Die Frauen wurden zur Führung eines Menstruationskalenders und einer Basaltemperaturkurve angehalten und zu regelmäßigen Kontrollen ambulant einbestellt. Neben den gynäkologischen Befunderhebungen einschließlich den Smearentnahmen wurden bei den monatlichen Kontrolluntersuchungen die unter der Therapie auftretenden Nebenwirkungen durch Befragen festgestellt.

Besonderen Wert legten wir auf die Erfassung der Veränderungen des vaginalen Zellbildes unter und nach Verabreichung des Kombinationspräparates. Dabei wurde nach der Färbung der vaginalen Zellabstriche nach PAPANICOLAOU neben dem Reifungsindex

der Pyknoseindex und der Eosinophilieindex ermittelt (1o, 11). +)

D. Ergebnisse der klinisch-experimentellen Untersuchungen

Die klinisch-experimentellen Untersuchungen mit dem niedrig dosierten Einphasenpräparat Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat wurden an einem Untersuchungsgut von 173 Probandinnen mit insgesamt 1.237 Behandlungszyklen durchgeführt. Im Rahmen dieser Untersuchungen erfaßten wir die therapeutische Wirksamkeit, den Verlauf der Basaltemperaturkurven und die auftretenden Nebenwirkungen. Besonderer Wert wurde auch darauf gelegt, inwieweit sich das vaginale Zellbild unter der Medikation veränderte. Die Abb. 6 demonstriert die Behandlungsdauer pro Fall und Zyklus. Die Hälfte der Probandinnen wurde über einen Zeitraum von 6 Zyklen und 25 % der Frauen während 10 Zyklen therapiert. Nur drei Frauen erhielten das Präparat über 30 Zyklen. Das Durchschnittsalter der Probandinnen betrug 30,5 Jahre.

+) An dieser Stelle möchte ich Herrn Dr. med. AUGUSTIN, Oberarzt der Frauenklinik der Universität des Saarlandes, für seine Unterstützung bei der Indexbestimmung danken.

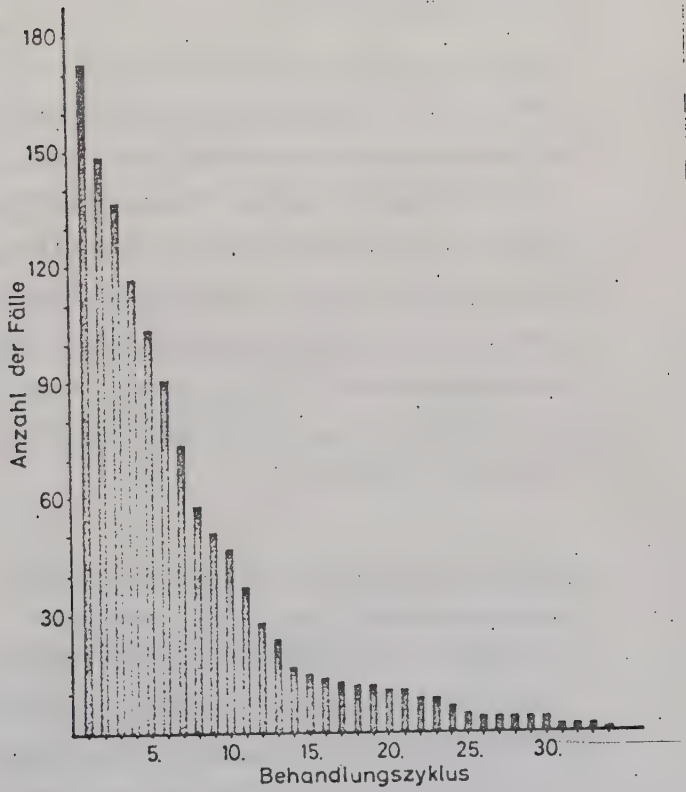

Abb. 6 Dauer der zyklischen Behandlung mit dem Einphasenpräparat Äthinylöstradiol/ Quingestanolazetat

Im nachfolgenden sollen die Ergebnisse unserer klinisch-experimentellen Untersuchungen dargelegt werden.

1. Klinische Wirksamkeit:

Da das Einphasenpräparat Äthinylöstradiol/ Quingestanolazetat vorwiegend aus kontrazeptiver Indikation eingesetzt wurde, mußte seiner Sicherheit in dieser Hinsicht besondere Bedeutung zugemessen werden. Bei unseren Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß der Konzeptionsschutz bei regelmäßiger Einnahme vollkommen war; nur bei einer Patientin kam es durch einen klar erwiesenen Einnahmefehler zu einer Gravidität.

Da das Einphasenpräparat in unserem Untersuchungskollektiv auch bei Frauen mit bestimmten Zyklusstörungen und bei gynäkologischen Erkrankungen zur Anwendung kam, wobei vor der Therapie ein ovulatorischer Zyklus nachgewiesen war, kann auch zur Beeinflussung von Zyklusstörungen bzw. von gynäkologischen Erkrankungen Stellung genommen werden. In diesem Zusammenhang ließ sich nachweisen, daß sowohl biphasische Polymenorrhoen wie auch biphasische Oligomenorrhoen unter der Therapie in allen Fällen derart beeinflußt wurden, daß

normale Blutungsintervalle unter der Therapie auftraten. Außerdem normalisierten sich Hypermenorrhoen unter der Therapie; gynäkologische Störungen, die mit schweren Dysmenorrhoen einhergingen, wurden günstig beeinflußt, so daß wir unter der Therapie schmerzfreie Blutungen beobachteten. Eine Besserung anderer Erkrankungen wie Frigidität, weibliche Glatzenbildung, Hirsutismus und Akne vulgaris konnte unter der Therapie nicht beobachtet werden. Über den Therapieerfolg nach Absetzen der Einphasentherapie kann im Rahmen dieser Arbeit nichts ausgesagt werden, da der Beobachtungszeitraum nach Absetzen der Therapie zu kurz war.

2. Verhalten des Basaltemperaturkurvenverlaufs

Die Messung der Basaltemperatur stellt eine einfache, aber sehr wertvolle Methode zur Prüfung der Ovarialfunktion dar. Normalerweise erfolgt beim ovulatorischen Zyklus in Zyklusmitte etwa 2 Tage nach der Ovulation der Anstieg der Morgentemperatur um 0,5 bis 1,0° C, um danach in ihrem weiteren Verlauf in einer sogenannten hyperthermen Phase zu verbleiben. Dieses hypertherme Plateau, das bei normaler Progesteroninkretion 10 bis 12 Tage dauert, wird verursacht durch die thermogenetische

Beeinflussung des Temperaturzentrums im Hypothalamus auf Grund der vermehrten Progesteronausschüttung. Dieser sogenannte biphasische Basaltemperaturkurvenverlauf wird naturgemäß bei der Anwendung von ovulationshemmenden Einphasenpräparaten dergestalt verändert, daß sich verschiedene Typen des Verlaufs der Basaltemperaturkurve finden. Wir konnten bei unseren Untersuchungen folgende Verlaufsformen nachweisen:

a) eine Temperaturkurve mit einem monophasisch hypothermen Verlauf,
b) eine Temperaturkurve mit einem monophasisch hyperthermen Verlauf,
c) eine Verlaufsform mit einer allmählichen Hyperthermie,
d) eine Verlaufsform mit einer verspäteten Hyperthermie und
e) eine biphasische Verlaufsform.

Bei dem monophasisch hypothermen Verlauf handelt es sich damit um nachweislich anovulatorische Zyklen. Bei den Fällen mit einem monophasisch hyperthermen Verlauf kann eine Durchbruchsovulation nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden; in diesen Fällen muß angenommen werden, daß die exogene Gestagenzufuhr bereits

initial am ersten Behandlungstag zu einer thermogenetischen Beeinflussung des Temperaturzentrums geführt hat. Die Verlaufsform mit allmählicher bzw. mit verspäteter Hyperthermie läßt eine Durchbruchsovulation vermuten; so ist bekannt, daß bei der ovulationshemmenden Einphasentherapie auf Grund der individuellen Situation die thermogenetische Wirkung durch das zugeführte Gestagen erst allmählich effektiv wird, so daß sich dadurch diese Verlaufsform erklärt. Die biphasischen Verlaufsformen geben allerdings einen Hinweis für eine echte Durchbruchsovulation, wobei dennoch der Konzeptionsschutz vollkommen sein kann, da bekanntlich noch andere Mechanismen bei der Ovulationshemmung wirksam sind wie die Beeinflussung des Zervixfaktors, die Veränderung des Endometriums und die Beeinflussung der Motilität des Eileiters. Das Verhalten der Basaltemperaturkurven unter der Einphasentherapie mit Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat demonstriert die Tabelle I.

Tabelle I Das Verhalten der Basaltemperaturkurven unter der Einphasentherapie mit Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat

Anzahl der durchgemessenen Zyklen (n = 891)			
1. monophasische Hypothermie		612	68,7 %
2. monophasische Hyperthermie		233	26,1 %
3. allmähliche Hyperthermie		13	1,5 %
4. biphasischer Verlauf		22	2,5 %
5. verspätete Hyperthermie		11	1,2 %
Summe	891	891	100,0 %

Aus der Tabelle I geht hervor, daß bei den Probandinnen insgesamt 891 Zyklen im Hinblick auf den Basaltemperaturkurvenverlauf ausgewertet wurden. Es zeigten sich in 68,7 % ein monophasisch hypothermer Verlauf und in 26,1 % ein monophasisch hyperthermer Verlauf. Die drei in der Tabelle zuletzt angegebenen Typen von Basaltemperaturkurven traten vorwiegend in den ersten Behandlungszyklen auf. Das unterstreicht nicht zuletzt die Tatsache, daß bei der konventionellen Einphasentherapie der Konzeptionsschutz nicht 100 % sein kann.

3. Zyklusverlauf unter der Therapie

Hierbei interessierten der Zeitpunkt, an dem die Abbruchblutung nach der Therapie mit Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat auftrat, ebenso wie die Dauer dieser Entzugsblutung. Die Abb. 7 zeigt, wieviele Tage nach Therapie in den meisten Zyklen die Abbruchblutung begann. Der Zeitpunkt bis zum Einsetzen der Abbruchblutung variierte vom Tage der letzten Kapseleinnahme bis zu 10 Tagen danach und lag bei 31,6 % der behandelten Zyklen am 4. Tag.

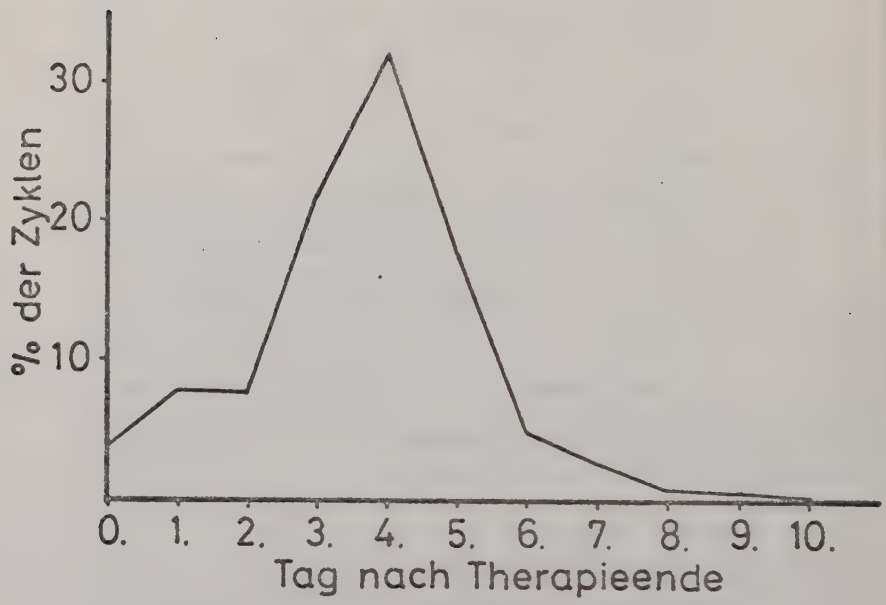

Abb. 7 Zeitpunkt der Entzugsblutung nach Absetzen der ovulationshemmenden Einphasentherapie mit Äthinylöstradiol/ Quingestanolazetat

Die Abb. 8 demonstriert die Dauer der Entzugsblutung in Tagen.Hier konnte die Blutungsdauer zwischen 1 und 10 Tagen variieren und lag bei 31,3 % der Zyklen bei 4 Tagen.

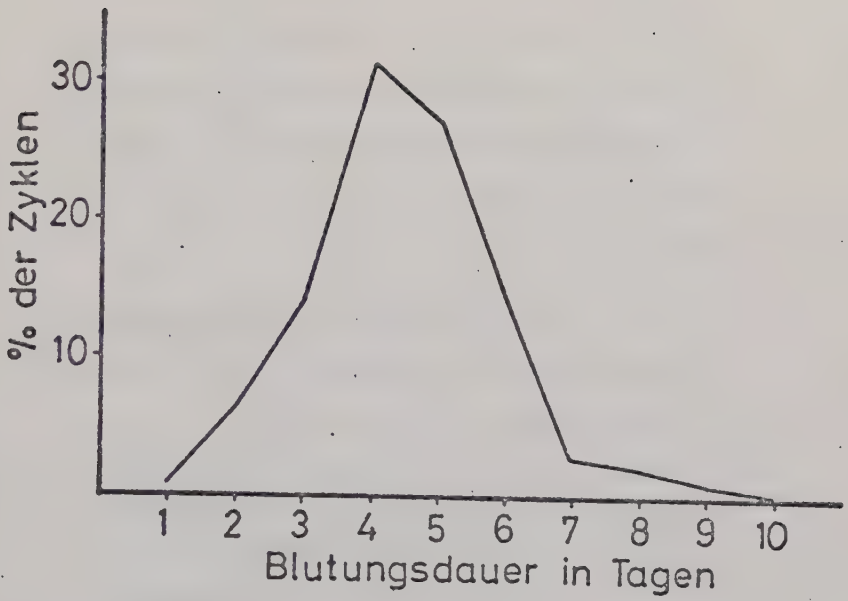

Abb. 8 Dauer der Entzugsblutung nach zyklischer Verabreichung von Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat

Unter Veränderungen im Zyklusverlauf zählen während der Therapie auftretende Blutungen stärkeren Charakters, die als Durchbruchsblutungen und solche schwächerer Intensität, welche als Schmierblutungen oder Spottings bezeichnet werden. Außerdem wurde das verspätete Auftreten der Entzugsblutung wie auch das Ausbleiben der Blutung nach Therapie, eine

"sekundäre Amenorrhoe", beobachtet. Unter dem verspäteten Auftreten der Blutung verstehen wir Entzugsblutungen, die zwischen dem 7. und dem 12. Tag nach Absetzen der Therapie auftreten. Unter "sekundäre Amenorrhoe" fallen diejenigen Blutungen, die nach dem 13. Tag nach Absetzen der Therapie beginnen.

Die bei unseren Untersuchungen festgestellten Veränderungen im Zyklusverlauf sind in Tabelle II zusammengefaßt:

Tabelle II Veränderungen im Zyklusverlauf unter der Einphasentherapie mit Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat

	Frauen (n = 173)		Zyklen (n = 1237	
Spottings	47	27,2 %	60	4,9 %
Durchbruchsblutungen	51	29,5 %	79	6,4 %
verspätete Blutungen	15	8,7 %	38	3,1 %
"sek. Amenorrhoe"	7	4,0 %	11	0,9 %

Dabei kann man erkennen, daß Blutungen während der Therapie, also Schmierblutungen und Durchbruchsblutungen zwar je bei über einem Viertel der Patientinnen auftraten (27,2 % bzw. 29,5 % der Frauen), daß die Zahl der Spottings und

Durchbruchsblutungen, bezogen auf die Anzahl der therapierten Zyklen jedoch einen niedrigen Wert zeigt (4,9 % bzw. 6,4 % der Zyklen). Verspätete Blutungen kamen bei 8,7 % der Frauen und sekundäre Amenorrhoe bei 4,0 % der Frauen vor. Die Werte, bezogen auf die Anzahl der Zyklen, liegen für die verspätete Blutung bei 3,1 % der Zyklen und für die sekundäre Amenorrhoe bei 0,9 % der Zyklen.

Die Abb. 9 verdeutlicht das Verhalten der Durchbruchsblutungen an den einzelnen Tagen der Therapie. Gegen das Ende der Therapie um den 19. Tag treten gehäuft Durchbruchsblutungen auf.

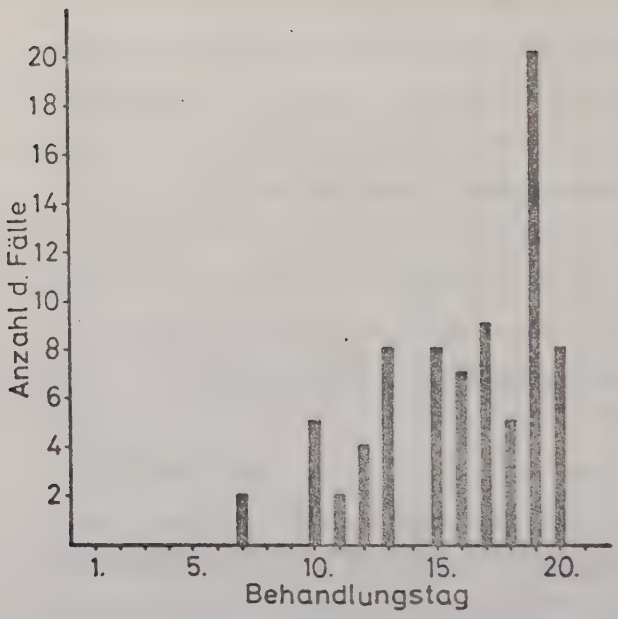

Abb. 9 Durchbruchsblutungen pro Behandlungstag unter der Einphasentherapie mit Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat

Die Abb. 1o demonstriert das Auftreten von Spottings unter der Einphasentherapie. Eine besondere Häufung der Spottings zeigt sich in der 2. Zyklushälfte

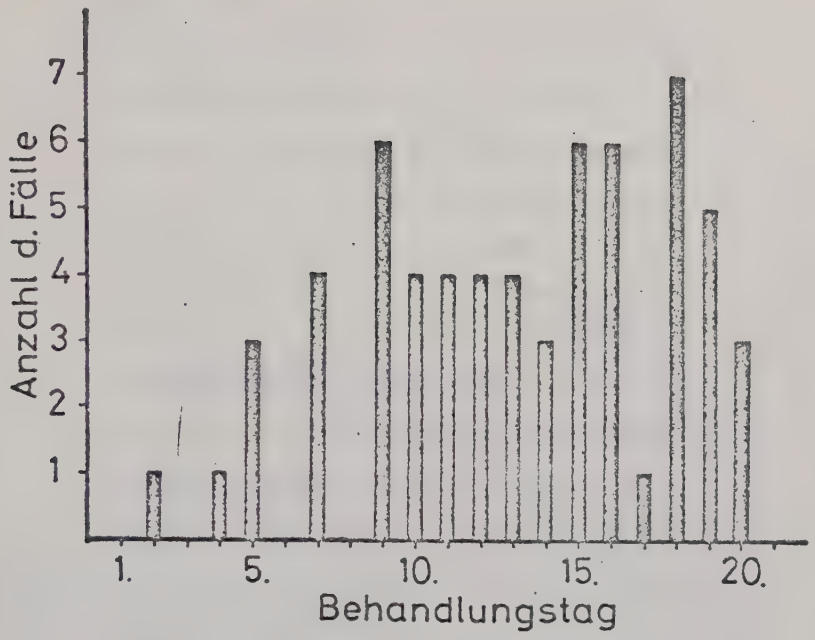

Abb. 1o Spottings pro Behandlungstag unter der Einphasentherapie mit Äthinyl-östradiol/Quingestanolazetat

4. Allgemeine Nebenwirkungen unter der Therapie

Unter die sogenannten allgemeinen Nebenwirkungen fallen bei der konventionellen Ovulationshemmung mehr oder weniger objektiv zu erfassende Beschwerden. Es handelt sich dabei um solche Symptome, die auch in den ersten Monaten der Schwangerschaft auftreten können. In unseren Untersuchungen haben wir, wie oben bereits erwähnt, eine Befragung nach diesen

Symptomen durchgeführt, wodurch naturgemäß der Prozentsatz der Nebenerscheinungen erhöht wird. Dennoch stellen diese Angaben einen gewissen Wertmesser im Hinblick auf den Einsatz des Präparates dar. Lediglich das Absetzen des Präparates wegen "Unverträglichkeit" gibt uns ein objektives Kriterium über die Anwendbarkeit der Substanz. In Tabelle III sind die aufgetretenen allgemeinen Nebenerscheinungen zusammengestellt.

Tabelle III Allgemeine Nebenerscheinungen

Indikationen	Zahl d. Frauen n = 173		Zahl d. Zyklen n = 1.237	
Magen-Darm-Syndrom (Nausea)	10	5,7 %	15	1,2 %
Nervosität	1	0,6 %	1	0,1 %
Kopfschmerzen u. Schwindelgefühl	8	4,6 %	9	0,7 %
Mastodynie	2	1,2 %	7	0,5 %
Allergie	10		10	
Beinsyndrom	3		5	
Fluor	4		4	
Akne	2		2	
Unterleibsbeschwerden	3		3	
Chloasma uterinum	2	1,2 %		
Gewichts Zunahme Abnahme	8	4,6 %		
Absetzen des Präparates wegen Unverträglichkeit	19	11,0 %		

Bei der Beurteilung des von uns überprüften Einphasenpräparates erscheint uns besonders bedeutungsvoll, daß bei 19 Frauen (11 %) das Präparat wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden mußte. Bei diesen Fällen handelte es sich vor allem um schwerwiegende Nausea und in einem Fall um eine erhebliche Thrombophlebitis des rechten Beines. Beschwerden von seiten des Magen-Darm-Kanals traten bei 5,7 % der Frauen bzw. in 1,2 % der Zyklen auf. Über Allergien klagten 5,7 % der Frauen. Mastodynie äußerten 1,2 % der Patientinnen (0,5 % der Zyklen). Kopfschmerzen und Schwindelgefühl traten bei 4,6 % der Frauen bzw. in 0,7 % der Zyklen auf. Eine Gewichtszunahme wurde von 8 Frauen (4,6 %) angegeben. Fluor, Akne, Chloasma uterinum, Beinsyndrom, Unterleibsbeschwerden und Nervosität wurden in wenigen Fällen festgestellt.

5. Einfluß von Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat auf das vaginale Zellbild

Bekanntlich führt jede exogene Hormonzufuhr zu bestimmten Veränderungen des vaginalen Zellbildes. Solche zytologischen Veränderungen sind für die Beurteilung des Abstrichbildes in der Routinediagnostik von grundlegender Bedeutung. Außerdem lassen sich aus

dem zytologischen Abstrich bei langdauernder ovulationshemmender Behandlung gewisse Rückschlüsse auf Nebeneffekte wie z.B. Atrophie oder androgene Nebenwirkungen ziehen.

Bei der semiquantitativen Auswertung von 69 Vaginalabstrichen, die bei 60 Probandinnen vor, unter und nach der Therapie mit Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat entnommen wurden, konnte festgestellt werden, daß sehr frühzeitig im Zyklus und auch bereits nach den ersten Behandlungstagen eine starke Gestagenwirkung zu beobachten war. Dieser Gestageneffekt blieb während des Behandlungszyklus bei gleichzeitig gutem Östrogeneffekt erhalten.

Um einen exakten Einblick in die hormonale Zytodiagnostik unter der Verabreichung von Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat zu erhalten, führten wir bei den 60 Probandinnen Indexbestimmungen durch. Bei diesen Untersuchungen wurden folgende Indices ermittelt:

a) der Kernpyknoseindex, der die Beziehung aller reifen Oberflächenzellen, die einen pyknotischen Kern enthalten, zu allen Oberflächenzellen mit bläschenförmigem Kern aufstellt,

b) der Eosinophilieindex, der die Beziehung der ausgereiften Oberflächenzellen mit eosinophilem Zytoplasma zu den basophilen Oberflächenzellen ohne Berücksichtigung der Kernstruktur aufstellt,

c) der Reifungsindex, der die Beziehung der Basalzellen zu Parabasal-, zu Intermediär- und zu Oberflächenzellen aufstellt.

Die Ergebnisse der Bestimmung des Kernpyknoseindex unter bzw. nach Therapie vermittelt die Abb. 11.

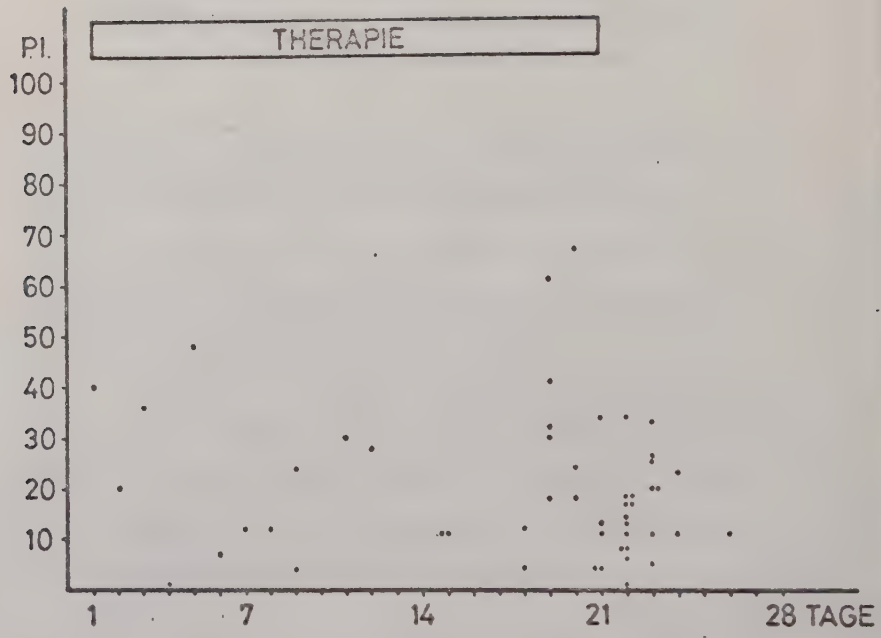

Abb. 11 Ergebnisse der Bestimmung des Kernpyknoseindex bei 60 Probandinnen, die die ovulationshemmende Kombination Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat erhielten.

Die Abb. 12 zeigt die Ergebnisse der Bestimmung des Eosinophilieindex.

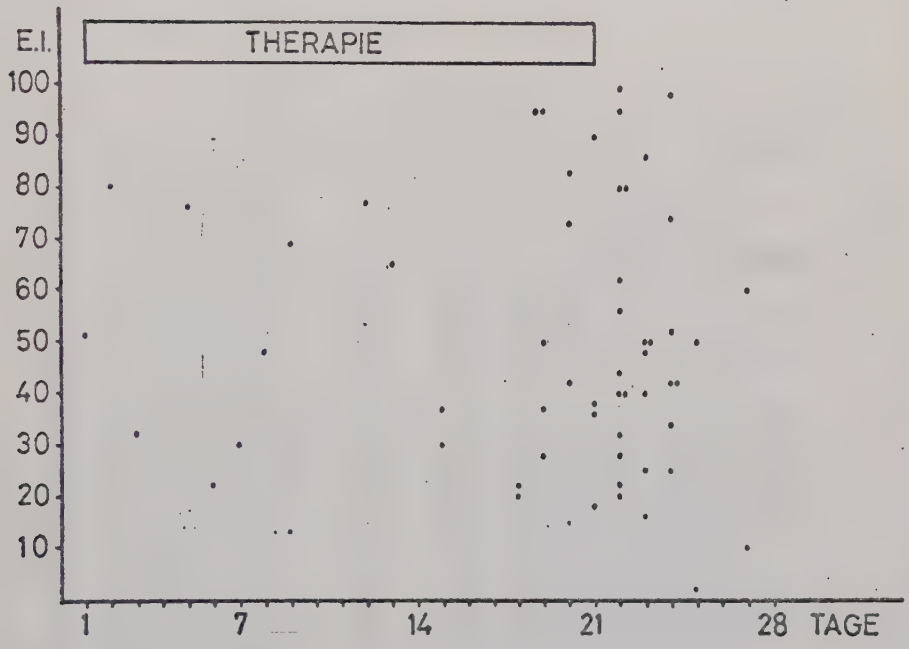

Abb. 12 Ergebnisse der Bestimmung des Eosinophilieindex bei 60 Patientinnen, die die ovulationshemmende Kombination Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat erhielten.

Schließlich illustriert die Abb. 13 die Ergebnisse der Bestimmung des Reifungsindex unter der zyklischen Verabreichung des Komplexes Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat.

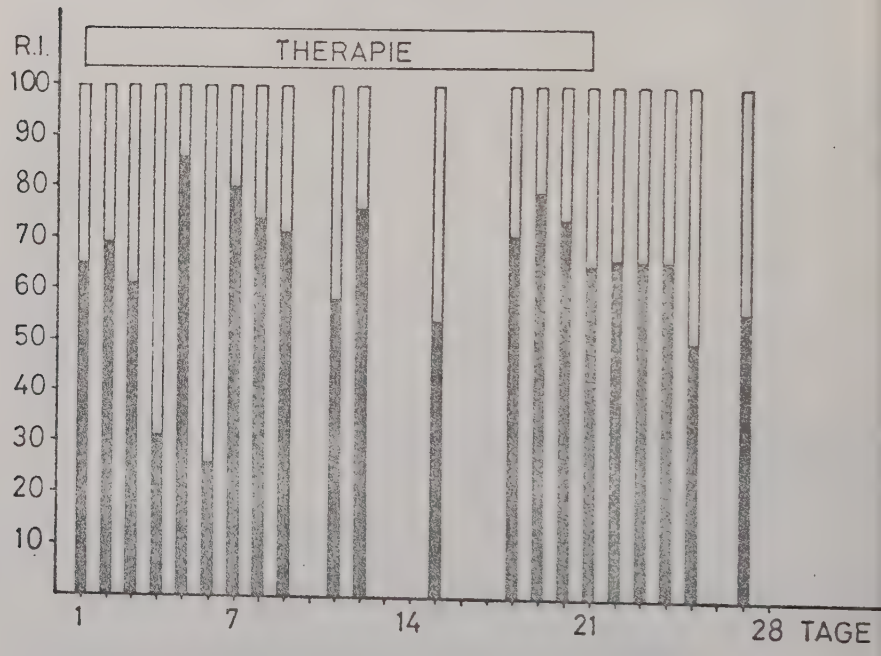

Abb. 13 Ergebnisse der Bestimmung des Reifungsindex bei 60 Patientinnen, die die Kombination Äthinylöstradiol/ Quingestanolazetat erhielten (Mittelwerte).

Basalzellen und Parabasalzellen blieben unberücksichtigt, da es sich bei unserem Behandlungsgut um geschlechtsreife Frauen handelte, wobei naturgemäß die Rate von Basal- und Parabasalzellen bei Null lag.

Die Ergebnisse demonstrieren sehr deutlich, daß die im ovulatorischen Zyklus bestehenden und bekannten Indexveränderungen unter der Verabreichung von Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat nicht mehr auftreten.

Zur besseren Übersicht demonstriert die Abb. 14 das Verhalten der verschiedenen Indices unter der ovulationshemmenden Therapie mit Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat.

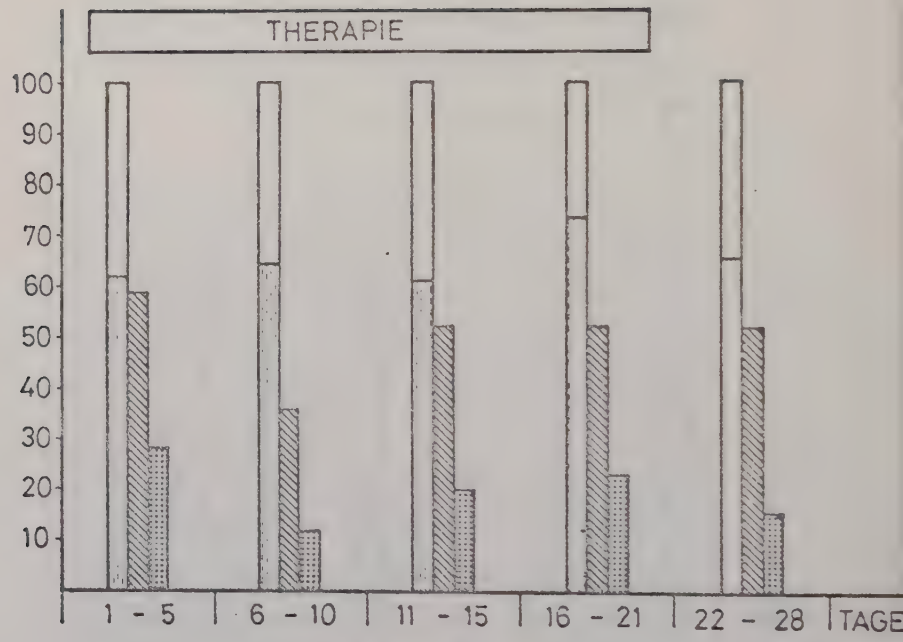

Abb. 14 Verhalten von verschiedenen zytologischen Indices (Reifungs-, Eosinophilie-, Pyknoseindex) unter der ovulationshemmenden Therapie mit Äthinylöstradiol/ Quingestanolazetat in verschiedenen Behandlungsintervallen (Mittelwerte).

IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Bisher sind analoge Untersuchungen von zwei anderen Arbeitsgruppen in Mexiko-City durchgeführt worden,und zwar von RICE - WRAY (9) und MAQUEO - TOPETE (3). Das Gesamtkollektiv umfaßte bei diesen Autoren 1.034 Frauen mit insgesamt 14.447 Zyklen.

Die Therapie mit dem Einphasenpräparat Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat in einer täglichen Dosierung von je 0,05 mg Äthinylöstradiol und 0,5 mg Quingestanolazetat wurde vom 5. bis 25. Tag des Zyklus durchgeführt. An unseren klinisch-experimentellen Untersuchungen nahmen 173 Patientinnen teil mit insgesamt 1.237 Zyklen. Die Indikation erstreckte sich vorwiegend auf die Kontrazeption, während die Applikation aus therapeutischen Gründen nur in einem geringen Teil der Fälle erfolgte. Unter diese fallen: funktionelle Sterilität, funktionelle Dysmenorrhoe, Frigidität, weibliche Glatzenbildung, Hirsutismus und Akne vulgaris. Der Konzeptionsschutz war vollkommen bei richtiger Einnahme der Kapsel. Bei unserem Versuch erfolgte eine Konzeption infolge fehlerhafter Einnahme des Präparates.

Soweit die Untersuchungen von MAQUEO - TOPETE und RICE - WRAY einen Vergleich mit unseren Be-

obachtungen gestatten, soll nachfolgend über einzelne klinische Daten vergleichend berichtet werden.

Der Zeitpunkt der Entzugsblutung lag am häufigsten bei 4 Tagen nach Therapieende und zeigt damit übereinstimmende Werte mit MAQUEO - TOPETE, der den Zeitpunkt der Abbruchblutung mit 4,7 Tagen nach Therapie angibt. Die Dauer der Entzugsblutung lag bei unseren Untersuchungen bei durchschnittlich 4 Tagen und entsprach damit den Werten, die MAQUEO - TOPETE (3,5 Tage) und RICE - WRAY (4 - 5 Tage) gefunden hatten.

Die von uns gefundene Quote von Durchbruchsblutungen in 6,4 % der Zyklen ist höher als die Werte, welche MAQUEO - TOPETE (o,37 % der Zyklen) und RICE - WRAY (4,5 % der Zyklen) angeben. Der hier gefundene Prozentsatz von Spottings in 4,9 % der Zyklen liegt über den von MAQUEO - TOPETE berichteten Werten (1,7 % der Zyklen). Ein verspätetes Eintreten der Blutung beobachteten wir bei 8,7 % der Frauen bzw. in 3,1 % der Zyklen. Eine sekundäre Amenorrhoe wurde bei unseren Untersuchungen bei 4 % der Patientinnen bzw. in 0,9 % der behandelten Zyklen festgestellt. Dieser Wert von 0,9 % liegt unter dem von RICE - WRAY, der in 2 % der Zyklen sekundäre Amenorrhoe gefunden

hat. MAQUEO - TOPETE stellte keinen Fall von sekundärer Amenorrhoe fest.

An allgemeinen Nebenwirkungen interessierten vor allem das Auftreten von Nausea, welche bei 5,7 % der Frauen bzw. in 1,2 % der behandelten Zyklen zu beobachten war. Übelkeit trat nach den Angaben von MAQUEO - TOPETE in 2,1 % der behandelten Zyklen und bei RICE - WRAY in 1,2 % der Zyklen auf. Die Untersucher betonen, daß sich diese Beschwerden nach den ersten behandelten Zyklen verminderten. In 0,5 % der Zyklen fanden wir Mastodynie (1,2 % der Patientinnen).

Zusammenfassend kann im Rahmen unserer Untersuchungen mit dem Einphasenpräparat Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat festgestellt werden, daß im Vergleich zu den Untersuchungen von MAQUEO - TOPETE und RICE - WRAY eine größere allgemeine Unverträglichkeit gefunden wurde, wenn man das Absetzen des Präparates wegen allgemeiner Unverträglichkeit berücksichtigt; außerdem wurden bei uns größere Störungen im Zyklusverlauf beobachtet. Ursächlich mag für dieses Verhalten möglicherweise die Konstitution der Probandinnen verantwortlich sein.

Hinsichtlich des Verlaufs der Basaltemperaturkurve sind keine Vergleiche mit MAQUEO - TOPETE und RICE - WRAY möglich, da von beiden Untersuchern keine Ergebnisse hierüber vorliegen. Bei der Mehrzahl der durchgemessenen Zyklen (68,7 %) fanden wir einen monophasisch hypothermen Verlauf der Basaltemperaturkurve. Diese Zyklen waren also sicher anovulatorisch, während bei 2,5 % der Zyklen eine echte Durchbruchsovulation auf Grund des biphasischen Verlaufs der Basaltemperaturkurve anzunehmen ist. In diesem Fall bleibt aber der Konzeptionsschutz durch andere Mechanismen erhalten. Auch bei der Verlaufsform mit allmählicher bzw. verspäteter Hyperthermie (1,5 % bzw. 1,2 % der Zyklen) kann eine Durchbruchsovulation vermutet werden, während die Verlaufsform mit monophasischer Hyperthermie naturgemäß keine Auskunft über ein derartiges Ereignis geben kann.

Die Beeinflussung des vaginalen Zellbildes zeigte entsprechend der Östrogen - Gestagenzufuhr eine signifikante Verschiebung der Corpus-luteum-Phase in die erste Zyklushälfte. Nach den Indexbestimmungen fand sich bereits unmittelbar nach den ersten Behandlungstagen eine deutliche Gestagenwirkung bei gutem Östrogeneffekt.

In diesem Zusammenhang soll betont werden, daß wir zweifelhafte oder verdächtig positive Zellabstriche (Pap. I, Pap. II, Pap. III, Pap. IV, Pap. V) nicht beobachten konnten. Außerdem liessen sich weder androgene noch atrophische Zellveränderungen im vaginalen Abstrich feststellen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der klinisch-experimentellen Untersuchungen an unserer Klinik war die Prüfung eines neuen Einphasenpräparates, das sich durch einen niedrig dosierten und niedrig potenten Gestagenanteil auszeichnet. Unsere Untersuchung umfaßte 173 Patientinnen, die das Einphasenpräparat Äthinylöstradiol/Quingestanolazetat während 1.237 Zyklen erhielten. Außer der klinischen Wirksamkeit und den unter der Therapie auftretenden Nebenerscheinungen interessierten uns vor allem das Verhalten der Basaltemperaturkurve und die Veränderungen des vaginalen Zellbildes.

Bei richtiger Einnahme des Präparates war ein sicherer Konzeptionsschutz gewährleistet und Zyklusstörungen normalisierten sich unter der Therapie.

Als häufigste Nebenerscheinung trat in 1,2 % der Zyklen Nausea auf, und bei 11 % der Patientinnen mußte das Präparat wegen allgemeiner Unverträglichkeit abgesetzt werden. Die Entzugsblutung setzte bei 31,6 % der behandelten Zyklen am 4. Tag nach Absetzen des Präparates ein und hielt in 31,3 % der Zyklen 4 Tage an. Eine Durchbruchsblutung wurde nach unseren Untersuchungen bei 6,4 % der Zyklen und Schmierblutungen bei 4,9 % der Zyklen festgestellt. Diese von uns gefundenen Daten zeigen bis auf wenige Ausnahmen in etwa Übereinstimmung mit den Werten, die von den bisherigen Untersuchern angegeben wurden.

Bei unseren Untersuchungen über den Verlauf der Basaltemperaturkurven zeigten 68,7 % der ausgemessenen Zyklen einen monophasisch-hypothermen Verlauf. Die Mehrzahl dieser Zyklen war also anovulatorisch, während in 2,5 % der Zyklen eine Ovulation wegen des biphasischen Verlaufs der Basaltemperaturkurve angenommen werden muß. Weiterhin ließ sich aus der Verlaufsform der allmählichen und der verspäteten Hyperthermie auf eine Durchbruchsovulation in 2,7 % der durchgemessenen Zyklen schließen. Trotzdem war der Konzeptionsschutz durch die schon erwähnten anderen Mechanismen vollkommen.

Bei der Auswertung der semiquantitativen Ergebnisse der Veränderungen des vaginalen Zellbildes unter der Therapie mit dem Einphasenpräparat fand sich schon früh im Behandlungszyklus ein deutlicher Gestageneffekt. Zellbilder, die für androgene oder gar atrophische Veränderungen typisch sind, wurden bei unseren Untersuchungen nicht gefunden.

Bei der abschließenden Wertung allgemeiner Verträglichkeit steht insbesondere die niedrige Quote der Nebenerscheinungen bei diesem Einphasenpräparat im Vordergrund. Unseres Erachtens stellt die Anwendung der Kombination Äthinylöstradiol/ Quingestanolazetat einen Fortschritt in der konventionellen ovulationshemmenden Therapie dar.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. HABERLANDT, L.: Über hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers. Münch. med. Wschr. 68 (1921): 1577-1578

2. HEINEN, G.: Die differenzierte Anwendung von Kombinations- und Sequentialpräparaten in der hormonalen Ovulationshemmung. Der Praktische Arzt. 12 (1970): 1159-1166

3. MAQUEO - TOPETE: Unveröffentlichte Mitteilung

4. PINCUS, G.
ROCK, J.
GARCIA, C.R.
RICE - WRAY, E.
PANIAGUA, M. und
RODRIGUEZ, J.: Fertility control with oral medication.
Amer. Obstet. Gynec. 75 (1958): 1333-1346

5. PINCUS, G.
GARCIA, C.R.
ROCK, J.
PANIAGUA, M.
PENDLETON, A.
LARAQUE, F.
NICOLAS, N.
BORNO, R. und
PEAN, V.: Effectiveness of an oral contraceptive.
Science 130 (1959): 81-83

6. PINCUS, G.
ROCK, J.
GARCIA, C.R.: Oral methods of fertility control:
Field trials with norethynodrel as an oral contraceptive.
Proc. of the 6th Int. Conf. on Planned Parenthood, New Delhi 1959, p 216

7. PINCUS, G.: Fertility control by endocrine agents. Acta endocrin. 47 (1960): 135

8. PINCUS, G.: Progestational agents and the control of fertility. Vitam. and Horm., N.Y. 17, (1959): 307

9. RICE - WRAY, E. Unveröffentlichte Mitteilung

10. SMOLKA, H. und SOOST, H.J.: Grundriss und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965

11. ZINSER, H.K. Zytodiagnostik in der Gynäkologie, Verlag Gustav Fischer, Jena 1951

Herrn Professor Dr. med. G. Heinen danke
ich für die Überlassung des Themas und
seine großzügige Unterstützung.

LEBENSLAUF

Am 23. Mai 1946 wurde ich in Saarbrücken geboren.

Nach vier Volksschuljahren besuchte ich das Städtische Knabenrealgymnasium in Saarbrücken. Hier legte ich am 26. Februar 1965 die Reifeprüfung ab.

Mit dem Sommersemester 1965 begann ich an der Universität des Saarlandes Medizin zu studieren, bestand am 30. April 1966 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 5. Oktober 1967 die ärztliche Vorprüfung und am 14. Dezember 1970 die ärztliche Prüfung.

Seit dem 1. Februar 1971 bin ich als Medizinalassistent in der I. Chirurgischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten in Saarbrücken tätig.